

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Bundeswehr in Mainz

Leiter: Prof. Dr. med. H. G. Fassbender

**Vergleichende histologische Untersuchungen
an Synovektomiematerial bei PCP-Kranken**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahn-
heilkunde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz

vorgelegt von

Rolf Singer

aus Gera

1971

1970

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle
Pathologie der Bundeswehr in Mainz
(Leiter: Prof.Dr.med. H.G. Fassbender)

Vergleichende histologische Untersuchungen
an Synovektomiematerial bei PCP-Kranken

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der
Johannes Gutenberg-Universität zu Mainz

vorgelegt von
Rolf Singer
aus Gera

1970

Dekan: Prof. Dr. med. Schölmerich

Referent: Prof. Dr. med. Fassbender

Koreferent: Prof. Dr. med. Koller

Tag der mündlichen Prüfung: 12. 2. 71



Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet



Vergleichende histologische Untersuchungen an Synovektomiematerial bei PCP-Kranken

I. Einleitung: Die primär chronische Polyarthrititis

- medikamentöse Therapie
- physikalische Therapie
- Synovektomie bei PCP

II. Eigene Untersuchungen:

- Material und Methode
- Histologische Kriterien des Synovektomiematerials

III. Gruppierung der histologischen Befunde nach o.a. Kriterien

IV. Besprechung der Ergebnisse

V. Diskussion

VI. Zusammenfassung

VII. Literatur

Die primär chronische Polyarthrit (PCP) ist eine familiär erbliche Allgemeinerkrankung, deren Morbidität mit 3 % der Gesamtbevölkerung angegeben wird (de GRAAF 1963, 18). Besonders fällt ins Gewicht, daß diese Erkrankung Frühinvalidität bedingt. Die Hälfte der deswegen invalidisierten Kranken ist jünger als 35 Jahre (FRANCON 1970, 15). MIKKELSON und Mitarbeiter (1963, 31) bestätigen die Geschlechtsverteilung bei PCP von männlich zu weiblich wie 1 zu 3.

In der Regel sind anfänglich nur die kleinen Gelenke betroffen, was sich in Schmerzhaftigkeit und Schwellung äußert. Diesen bereits manifesten Krankheitserscheinungen gehen oftmals wenig charakteristische Symptome wie morgendliche Fingersteifigkeit und Parästhesien voraus. Bei beiden Symptomen sind die Gelenke (Grund- und Mittelgelenke des 2. bis 5. Fingers, Zehengelenke) meist symmetrisch betroffen und zeigen so ein absolut pathognomonisches Aussehen der Hände mit Ulnardeviation der Finger, Subluxationen und Ankylosen (STRAUB 1960, 43) (Abb. 1). Später werden auch die großen Gelenke befallen.



Abb. 1: Hände eines PCP-Kranken mit Schwellung der Grundgelenke und Ulnardeviation der Finger

Das Leiden schreitet in der Regel langsam fort, doch ist der Verlauf der PCP unberechenbar. Anscheinend zum Stillstand gekommene Fälle können plötzlich wieder mit einem neuen Schub aufflackern, deshalb sind nach SCHOEN (1959, 40) auch therapeutische Erfolge nur mit Vorsicht und Zurückhaltung zu beurteilen.

Zu Beginn der Krankheit sind die Gelenke nur leicht geschwollen und Gelenkergüsse sind selten. Später tritt die Funktionshemmung der Gelenke stärker hervor; es kommt zuerst zu fibröser, später zu knöcherner Versteifung.

Als Veränderungen der Haut kommen bei der PCP die Rheumaknötchen, pellagraartige Hautverfärbungen und Ulcera vor (HORNSTEIN 1969, 20).

Die Diagnose sollte jedoch nur gestellt werden, wenn folgende Merkmale vorhanden sind (festgelegt von der American Rheumatism Association 1959, 3)

1. Morgensteifigkeit der Gelenke
2. Bewegungs- und Druckschmerz in mindestens einem Gelenk
3. Schwellung in mindestens einem Gelenk. Es darf nicht nur eine Knochenaufreibung vorliegen, sondern auch eine Weichteilverdickung oder ein Erguß.
4. Schwellung wenigstens eines weiteren Gelenkes.
Ein symptomfreies Intervall zwischen den befallenen Gelenken darf drei Monate nicht überschreiten.
5. Symmetrische Schwellung von Gelenken, d.h.,

gleichzeitiger Befall der gleichen Gelenke auf beiden Körperseiten. Bei Mittel- und Grundgelenken ist auch eine unvollständige Symmetrie ausreichend. Eine symmetrische Endgelenkbeteiligung genügt für dieses Kriterium nicht.

6. Subcutane Knoten über Knochenvorsprüngen, auf der Streckseite in gelenknahen Regionen.
7. Für die PCP typische Röntgenveränderungen (vor allem gelenknahe Osteoporose, nicht nur degenerative Veränderungen). Dagegen schließen degenerative Gelenkveränderungen aber den Kranken von keiner Gruppe aus, die als PCP klassifiziert ist.
8. Positive Agglutinationsreaktionen zum Nachweis des Rheumafaktors durch irgendeine Methode, die in zwei unabhängigen Laboratorien nicht mehr als 5 % falschpositive Ergebnisse bei Normalkontrollen ergibt.
9. Herabgesetzter Muzingehalt der Synovialflüssigkeit (dünnflüssig, evtl. mit Flockung oder wolziger Trübung).
10. Charakteristische histologische Veränderungen in der Synovialemembran mit drei oder mehr der folgenden Befunde:
 - deutliche Hypertrophie der Zotten
 - Proliferation der oberflächlichen Synovialzellen, oft mit Palisadenformation
 - deutliche Infiltration mit chronisch entzündlichen Zellen (Lymphozyten oder Plasmazellen überwiegend)
 - Tendenz zur Bildung von lymphoiden Knötchen

- Ablagerung von Fibrin, entweder an der Oberfläche oder im Interstitium.

11. Charakteristische histologische Veränderungen im subcutanen Knoten mit der typischen zentralen Zone der Zellnekrose, umgeben von proliferierten Bindegewebszellen und peripherer Fibrose und vorwiegend perivaskulären, chronisch entzündlichen Zellinfiltrationen.

Bei der Diagnose:

- "Klassische PCP" müssen sieben Kriterien erfüllt sein und die Gelenksymptome während mindestens sechs Wochen ununterbrochen bestehen.
- "Eindeutige PCP" müssen fünf Kriterien erfüllt sein und die Gelenksymptome inklusive Gelenkschwellung ununterbrochen mindestens sechs Wochen bestehen.
- "Wahrscheinliche PCP" müssen drei Kriterien erfüllt sein und die Dauer der Gelenksymptome muß mindestens vier Wochen betragen.
- "Mögliche PCP" müssen zwei der o.g. Kriterien vorliegen (Morgensteifigkeit, Druck- oder Bewegungsschmerz, Gelenkschwellung, subcutane Knötchen, Erhöhung der BSG oder Nachweis von CRP), die Gelenksymptome müssen drei Wochen bestanden haben.

Im Vordergrund der konservativen Behandlung steht immer noch die Bekämpfung der Symptome, in allererster Linie die Behebung des Schmerzes. Mit seiner Aufhebung wird auch die Bewegungsbehinderung zum Teil auf-

gehoben. Wegen der noch nicht ausreichenden Kenntnis der Pathogenese der progredient chronischen Polyarthrititis handelt es sich bei diesem therapeutischen Bemühen nur um den Einsatz empirischer Erfahrung.

Nach OTT (1967, 37) muß sich die Behandlung des Polyarthritikers nach der Aktivität des Krankheitsprozesses richten. In der gleichen Arbeit veröffentlichte OTT entsprechend gestaltete Behandlungspläne. Zu Beginn der Krankheit sollten Salicylate, Phenylbutazon und eventuell Chloroquin angewandt werden. Bei der Anwendung des letzteren sind regelmäßige Kontrollen der Sehfunktion notwendig (KUSCHINSKY 1967, 25).

Ein weit verbreitetes Medikament bei der konservativen Therapie ist das Indocin (Ammuno). Es ist kein einfaches Analgetikum, sondern nur bei der PCP, Spondylarthrosis ankylopoetica, Coxarthrose und Gicht indiziert (MERCK, SHARP & DOHME/USA 1969, 33). Indocin (Ammuno) ist in den USA ausdrücklich auf vier Indikationen begrenzt, während es in Deutschland sechzehn, zum Teil sehr weitreichende Indikationen hat (Fieber!).

Die Goldbehandlung der PCP wird vor allem von französischen Autoren propagiert. 1929 wurde sie von FORESTIER (14) eingeführt. OTT (1967, 37) hält Gold für ein aussichtsreiches Mittel, verlangt jedoch, daß es wegen seiner Nebenwirkung nur bei gesicherter Diagnose gegeben werden soll.

Weitverbreitet ist die Gabe von Cortison intraartikulär oder oral. Es fehlt nicht an warnenden und zur Vorsicht mahnenden Stimmen; OTT (1967, 37) meint,

daß Corticosteroide nicht das Mittel der Wahl seien. Nach JESSERER (1966, 21) ist die Bilanz von Nutzen und Schaden keineswegs befriedigend und zu einer Zählung der Progression führen Corticosteroide nicht, vor allem ändern sie nicht die immunologischen Mechanismen. FASSBENDER (1966, 13) und JESSERER (1966, 21) sind darüberhinaus dæer Meinung, daß es noch offen sei, ob und inwieweit die Cortisol-Medikation das pathologisch-anatomische Bild der PCP beeinflußt.

GLYN (1957, 17) ist der Ansicht, daß Cortison nur bei 10 % der Fälle indiziert sei. BENNET (1954, 8) macht darauf aufmerksam, daß der weitverbreitete klinische Gebrauch von Corticosteroiden zu einer Unterdrückung der NNR-Funktion führen kann. Die eingeschränkte Funktion kann irreversibel sein.

In einem Zeitraum von fünf Jahren wurden 190 Patienten, die mit Cortison behandelt worden waren, entsprechend untersucht. Pathologisch-anatomisch waren nur signifikante Veränderungen der Nebenniere und der Hypophyse festzustellen. Der Autor kommt zu folgendem Schluß:

1. Cortison kann zu einer Atrophie der Nebennierenrinde führen. Es können dabei jedoch weder klinisch noch morphologisch genaue Angaben über die Höhe der Dosierung und die Dauer der Applikation gemacht werden, die zu einer Atrophie führen.
2. Die Atrophie kann mit einer irreversiblen Schädigung der Nebennierenfunktion vergesellschaftet sein.
3. Atrophie und unterdrückte Funktion der Nebennierenrinde können Wochen, oder sogar Monate nach

Absetzen des Cortisons andauern.

4. In Stressituationen kann die Atrophie der NNR mit einer akuten NNR-Insuffizienz verbunden sein.
5. Die Fälle von postoperativer NNR-Insuffizienz erheblichen Grades kommen zwar selten vor, stellen aber ein ernstzunehmendes Problem dar.

Die Nebenwirkungen am Auge untersuchten OGLESBY (1961, 36) und seine Mitarbeiter. Sie stellten bei dreißig von zweiundsiebzig Patienten hintere subcapsuläre Catarakte fest. Die Patienten erhielten wegen verschiedener rheumatischer Erkrankungen ein bis drei Jahre lang mehr als 15 mg Cortison/die. Histologisch zeigten sich Unterschiede zu der gewöhnlichen senilen Catarakt.

Über die immunsuppressive Therapie mit Cytostatica berichteten JESSERER, PROHASKA und CHLUD auf dem Badenweiler Symposium (1966, 39). Sie entwickelten eine gezielte Therapie mit den Cytostatica Trenimon und Proresid (Trisaethylenimino-benzochinon; Pro-dophylinsäureaethylhydrazid).

Die Vortragenden waren der Ansicht, daß die von ihnen entwickelte Therapie mit Cytostatica vor allem bei Patienten versucht werden sollte, die älter als 50 Jahre seien.

MALDYK und CHWALINSKA-SADOWSKA (1970, 28) sind der Ansicht, daß eine Behandlung mit dem Cytostaticum Endoxan (Gesamtdosis 3 bis 6 g) bei Patienten mit einer Athropathia psoriatica und rheumatoider Arthritis angezeigt erscheint, wenn sie auf herkömm-

liche Antirheumatica nicht ansprechen. Über die Anwendung des Proteinaseninhibitors Trasylol bei der Behandlung der PCP wurde auf dem "Symposium über neue Aspekte der Trasylol Therapie" diskutiert. Die Wirkung ließ sich experimentell und klinisch nachweisen (MATIS 1969, 29).

Die Methoden der physikalischen Medizin bilden nach OTT (1967, 37) die zweite Säule der Therapie der PSP. Sie sollen nicht nur symptomatisch wirken, sondern auch in das Krankheitsgeschehen selbst eingreifen können. Dies gilt besonders für die Thermo-Therapie (Schlamm/Porafango-Packungen, Fangokneten, Dezimeterwellen, UKW, Überwärmungsbad, Sauna) und die kurörtliche Balneotherapie (Solebäder, NaCl-Thermen, Radon- und Schwefelbäder, Akratothermen, Pelloide).

Trotz aller Fortschritte auf dem Gebiet der medikamentösen Therapie der PCP bleibt das Ergebnis häufig unbefriedigend. So ist neben der medikamentösen noch die chirurgische Therapie zu stellen - die Synovektomie. Sie stellt die totale bis subtotale Entfernung der Gelenkinnenhaut oder des die Sehnen umhüllenden Gleitgewebes dar.

Aus dem Schrifttum ergibt sich, daß die Synovektomie schon eine verhältnismäßig alte Operation ist. Sie wurde in den letzten Jahrzehnten des vorigen Jahrhunderts und in den ersten dieses Jahrhunderts von den deutschen Chirurgen zur Entfernung der tuberkulösen Gelenkkapsel angewandt. (VOLKMANN 1877, 46). W. MÜLLER (1899, 34) führte 1888 die erste totale Synovektomie bei einer Arthritis deformans durch und kann 1894 von drei Fällen berichten.

Während SWETT (1923, 44) von sieben Patienten berichtet, die wegen einer chronischen, infektiösen Arthritis operiert worden waren, wovon sechs sehr gute Ergebnisse zeigten, bezeichnet GARRE (16) auf der 42. Tagung der Gesellschaft für Chirurgie 1929 den Eingriff aufgrund seiner eigenen Statistik für nutzlos. PAYR (38) berichtete 1927 über sieben Fälle und in seinem Buch "Gelenksteifen und Gelenkplastik" über zwanzig Fälle, bei denen wegen chronischer, unspezifischer Synovitis die Synovektomie durchgeführt wurde; sechs Erfolge und ein Mißerfolg bzw. neunzehn Erfolge und ein Mißerfolg.

AIDEM und BAKER (1964, 1) bezeichnen die Ergebnisse von sechsundzwanzig Synovektomien bei dreiundzwanzig als "ausgezeichnet" oder "gut". WILKINSON und LOWRIE (1965, 47) zeigten, daß nach Synovektomien zweiundvierzig von dreiundvierzig Patienten schmerzfrei waren und nach durchschnittlich drei Jahren und acht Monaten dreißig von fünfunddreißig operierten Kniegelenken noch eine gute Funktion zeigten.

STEVANS und WITHEFIELD (1966, 42) können auf die Ergebnisse von einhundertzwei Synovektomien hinweisen, von denen einhundert bei PCP-Kranken durchgeführt worden waren. Sie fanden Schmerzfreiheit bei vierundneunzig Patienten; achtzehn Patienten verloren während der ersten sechs Monate die Beweglichkeit im synovektomierten Gelenk.

Was die Schmerzfreiheit nach Synovektomie betrifft, zeigten die Untersuchungen von BARNES und MASON (1967, 7) ähnliche Ergebnisse. Von den beiden Autoren wurden noch weitere subjektive und objektive Kriterien festgelegt (Schmerz, Selbsteinschätzung des Operationsergebnisses durch den Patienten, Flexionsgrad, Exten-

sionsmöglichkeit, Serologie, die Gelenke im Röntgenbild, Stabilität der Gelenke, um die Ergebnisse nach Synovektomie besser beurteilen zu können. Zweiundvierzig Patienten mit einer "klassischen" PCP oder "eindeutigen" PCP wurden vor und bis drei Jahre nach Synovektomie untersucht und die Mißerfolge bei dreiundfünfzig operierten Kniegelenken analysiert:

Weniger schmerzhaft waren vierzig von dreiundfünfzig synovektomierten Gelenken. Von den Patienten selbst wurden neununddreißig operierte Kniegelenke als gutes Ergebnis gewertet. Der Grad der Bewegungsfähigkeit verschlechterte sich bei 50 % der Patienten. Von den Patienten selbst wurde dies nicht als bedeutungsvoll angesehen. Völlige Extension wurde erreicht oder blieb ebenfalls bei 50 %. Die Stabilität des Kniegelenkes wurde durch die Operation nicht wesentlich eingeschränkt. Eine Korrelation zwischen der Dauer der Affektion im entsprechenden Gelenk und des Operationsresultates scheint nicht zu bestehen, jedoch könnte man vom praeoperativen Befund (röntgenologisch) eine Korrelation mit dem postoperativen Ergebnis herstellen. Die Laborwerte (Latex-Fixationstest und BSG) veränderten sich nach der Operation nicht.

Die Analyse der Mißerfolge zeigt, daß ein schlechtes Ergebnis zu erwarten ist, wenn die Krankheit länger als fünf Jahre im betroffenen Gelenk anhält, ernste röntgenologische Veränderungen vorliegen und ein stark positiver Rheumafaktortest besteht.

Der Schluß, zu dem BARNES und MASON (1967, 7) aufgrund ihrer Untersuchungen kommen, stimmt im Wesentlichen mit den Forderungen von GSCHWEND (1966, 19)

und MOHING (1967, 32) überein, die beachtet werden sollten, will man ein gutes Ergebnis nach Synovektomie erzielen:

1. Die Krankheit im entsprechenden Gelenk soll nicht länger als vier bis fünf Jahre bestehen.
2. Es sollten möglichst noch seronegative oder niedrige Titer beim Rheumafaktor vorliegen.
3. Es sollten noch keine Arthrosen vorhanden sein.
4. Die Flexionskontraktur sollte nicht größer als dreißig Grad sein (BARNES und MASON).

GSCHWEND (1966, 19) und MOHING (1967, 32) sehen ihr Ziel bei der Synovektomie in der Verhütung von Gelenkdeformitäten, Ausschaltung von chronischen therapieresistenten Beschwerden und in der Verbesserung der Beweglichkeit der betroffenen Gelenke, wobei unmittelbar nach der Operation mit Übungsbehandlungen begonnen werden muß. Rezidivoperationen wurden bei STEVENS und WHITEFIELD (1966, 42), GSCHWEND (1966, 19) und MOHING (1969, 32) erwähnt. Nach Entfernung der erkrankten Gelenkkapsel bildet sich innerhalb weniger Monate eine neue Kapsel, die die Funktion übernimmt. Die sekundäre Synovialis ist derber und sklerotischer als die ursprüngliche und damit als Boden für das Angehen neuer oder für die Ausbreitung alter Entzündungen ungeeigneter (FASSBENDER, 13).

Diese Befunde decken sich mit denen von PAYR (1927/1934, 34), der bei Nachoperationen die Kapselregenerate beim Menschen untersuchte. Er fand stets eine derbe, fibröse Lage und eine zarte, der normalen

Synovialmembran ähnlich sehende Schicht. Die anatomische Regeneration der Gelenkkapsel ist noch von anderer Seite sowohl durch Tierversuche als auch durch anatomische Befunde am Menschen bewiesen worden (KEY 1925, 22; CZIPOTT 1958, 12).

II. Eigene Untersuchungen

Material und Methode:

Während der letzten Jahre wurde die Synovia bei 126 synovektomierten Patienten untersucht. Das Synovektomiematerial kam vor allem von GSCHWEND, Klinik Wilhelm Schulthess, Zürich, TILLMANN, Rheumheilstätte Bad Bramstedt und MOHING, Chirurgische Poliklinik Erlangen.

Die untersuchte Synovia stammt zum überwiegenden Teil von operativen Korrekturmaßnahmen und nur zum geringen Teil von Probesynovektomien.

Das bei Probesynovektomien mittels einer Biopsienadel gewonnene Gewebe ist so klein, daß eine weitgehende Deutung und Klassifizierung der morphologischen Befunde recht schwierig ist.

Da die klinischen Angaben unterschiedlich waren, wurde ein Fragebogen entwickelt, der den einzelnen Kliniken zugesandt wurde und dann als Begleitschreiben diente. Die einzelnen klinischen Daten konnten so einheitlich erfaßt und ausgewertet werden (Alter, Geschlecht, klin. Diagnose, Dauer der Krankheit, BSG, Rheumafaktor, Cortisontherapie oral/intraartikulär).

Das Synovektomiematerial wurde erst fotografiert (Abb. 2) dann wurden durch Prof. FASSBENDER Ge-

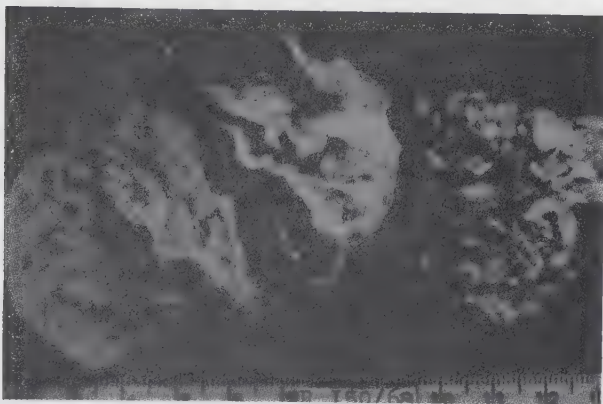


Abb. 2: Ausdehnung und Größe der Synovia bei einem PCP-Patienten

websteile entfernt, die zur histologischen Untersuchung in Paraffin eingebettet wurden, mehrere Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosion, mit Toluidinblau und nach von Gieson angefärbt. Bereits makroskopisch lassen sich an der operativ entnommenen Synovia eindeutig pathologische Veränderungen erkennen. Man sieht plumpe, ausgezogene und traubenförmige Gelenkzotten; teils Fibrinbeläge, Kapselverdickungen und arrodierter Knorpelstücke von Gelenkenden.

Grundlage meiner Untersuchung bildeten die Fragebögen, die Befunde von Prof. FASSBENDER und die histologischen Präparate.

Die Histologie der pathologisch veränderten Synovia

zeigte teils ähnliches, teils andersartiges Aussehen. Um die histologischen Befunde vergleichen zu können, wurden bestimmte Kriterien festgelegt:

- Fibrinauflagerungen
- Zottenaspekt
- Mesothel und Eosinophilie
- Gefäße, perivaskuläre Infiltrate
- Lymphozyten
- Plasmazellen
- Nekrosen
- Leukozyten
- Riesenzellen
- Mastzellen.

Daraufhin wurden die verschiedenen Schnitte der Synovia bei 126 Fällen durchgesehen. Die Befunde nach den o.a. Kriterien und die klinischen Angaben wurden tabellarisch zusammengetragen.

Die klinische Diagnose lautete in 82 Fällen "PCP", in 4 Fällen "atypische PCP", in 5 Fällen "fragliche PCP". Andere Diagnosen waren "beginnende Synovitis", "Monarthrit", "Synovitis und Arthrose", "Arthritis", "Psoriasis arthritis", "M. Bechterew".

Um die klinischen Befunde vergleichen zu können, wurde nicht die Einteilung nach der Vielfalt der klinischen Diagnosen gewählt, sondern zwei Gruppen gebildet; die Patienten, die einen positiven Rheumafaktortest aufwiesen, bildeten die Gruppe 1 (+), die Patienten mit einem negativen Rheumafaktortest bildeten die Gruppe 2 (-).

Bei 66 Patienten war der Rheumafaktor nach WAALER-ROSE und/oder mit dem LATEX-Fixationstest nachweis-

bar und die klinische Angabe lautete in allen Fällen "progredient chronische Polyarthrititis". Bei 60 Patienten war der Rheumafaktor nicht nachweisbar oder wurde aufgrund der klinischen Diagnose nicht durchgeführt.

Geschlechtsverteilung:

Die Geschlechtsverteilung der operierten Patienten zeigt die Tabelle 1. Während epidemiologisch bei der PCP das Verhältnis weiblich : männlich wie 3 : 1 ist, ist es bei den Gruppen 1 (+) 4 : 1 und bei der Gruppe 2 (-) sind die weiblichen Patienten etwas mehr als doppelt so oft vertreten wie die männlichen. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 (+) und Gruppe 2 (-) hinsichtlich der Geschlechtsverteilung besteht nicht.

Tabelle 1: Geschlechtsverteilung bei den synovektomierten Patienten

	w	m	
Gruppe 1 (+)	a 49,76	16,24	66
	b c 0,21 53	13	
		0,65	
Gruppe 2 (-)	45,23	14,76	60
	42	18	
	0,23	0,72	
	95	31	126

$$\chi^2 = 1,80$$

$$P > 5 \%$$

- a = Erwartungswert
- b = Einzel-Chi-Quadrat
- c = Absolute Zahl der Fälle

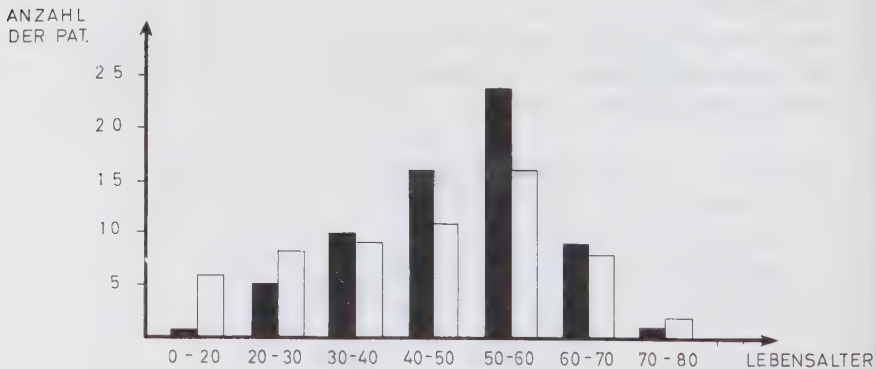
Altersverteilung:

Der jüngste Patient war 5 Jahre und der älteste 76 Jahre, der operiert wurde. Ein Drittel aller Operierten waren zwischen 50 und 60 Jahre alt.

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen bestehen nicht ($P > 5\%$).

Die Tabelle 2 zeigt die Altersverteilung im einzelnen:

Tabelle 2: Altersverteilung z.Zt. der Synovektomie



Alter	-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-70	70-80	SS
Grp. 1 (+)	3,67 1,94	6,81 0,48	9,95 10	14,14 16	20,95 24	8,90 9	1,57 0,21	66
Grp. 2 (-)	3,33 2,14	6,19 0,53	9,05 9	12,86 11	19,04 16	8,1 8	1,43 0,23	60
	7	13	19	27	40	17	3	12

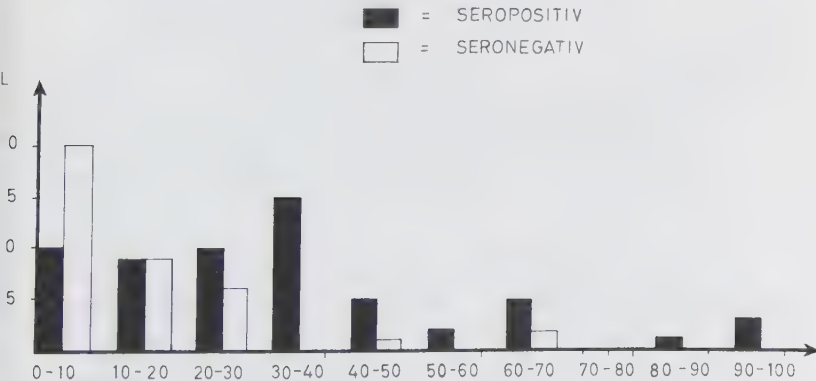
$$\chi^2 = 6,97$$

BSG: Trägt man die Werte der BSG getrennt nach dem ersten Stundenwert und zweiten Stundenwert auf, so zeigt sich ein beträchtlicher Unterschied zwischen Gruppe 1 (+) und Gruppe 2 (-). Erst-Stunden-Werte über 30 und Zweit-Stunden-Werte über 60 sind fast nur bei der seropositiven Gruppe zu finden. Der Chi-Quadrat-Test bezüglich Erst-Stunden-Werte (30 mm Hg) und Zweit-Stunden-Werte (30 mm Hg) zeigt bei beiden Gruppen statistisch signifikante Unterschiede ($P < 1 \%$).

Tabelle 3: Erst- und Zweit-Stunden-Werte der BSG bei seropositiven und seronegativen Patienten.

BSG

1. Stundenwert

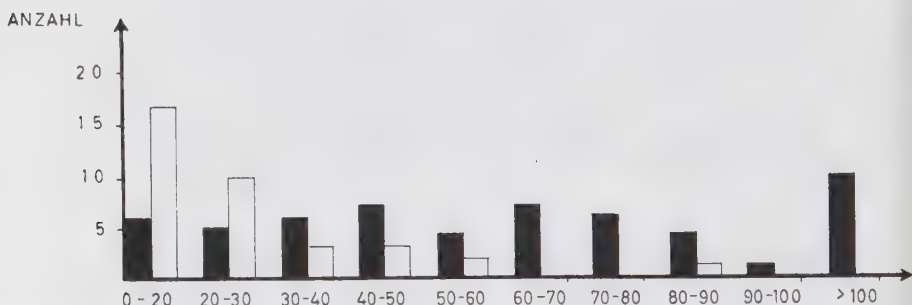


BSG 1. Std.W. 30 mm			
	ja	nein	
Gruppe 1 (+)	17,81 9,77	48,19 3,61	66
	31	35	
Gruppe 2 (-)	16,19 10,75	43,81 3,97	60
	3	57	
	34	92	126

$$\chi^2 = 28,10$$

$$P < 1 \%$$

2. Stundenwert



		ja	nein	
BSG 2.Std.W. 30 mm	Gruppe 1 (+)	28,29 9,88	37,71 7,41	66
	Gruppe 2 (-)	25,71 10,87	34,29 8,15	60
		54	72	126

$$\chi^2 = 36,31$$

$$P < 1 \%$$

Die Dauer der Krankheit bis zum Zeitpunkt der Operation zeigt ebenfalls Unterschiede zwischen der Gruppe 1 (+) und der Gruppe 2 (-). Während die Hälfte der Patienten der Gruppe 1 (+) schon 10 Jahre oder länger (maximal 28 Jahre) an der Krankheit litt, war es bei der Gruppe 2 (-) nur knapp ein Viertel. Bezüglich der Krankheitsdauer besteht ein statistisch gesicherter Unterschied zwischen beiden Gruppen ($P < 1\%$).

Tabelle 4: Dauer der Krankheit in Jahren

	0 - 5	5 - 10	10	
Gruppe 1 (+)	25,67 ¹⁸ 2,29	15,19 ¹⁴ 0,09	25,15 ³⁴ 3,12	66
Gruppe 2 (-)	23,33 ³¹ 2,52	13,81 ¹⁵ 0,10	22,86 ¹⁴ 3,43	60
	49	29	48	126

$$\chi^2 = 11,55$$

$$P < 1 \%$$

Die Angaben der Gruppe 1 (+) entsprechen damit den Zahlen der Tabelle I von BARNES und MASON (1967,).

III. Die Gruppierung der histologischen Befunde nach o.a. Kriterien

Die American Rheumatism Association verlangt unter Punkt 10 charakteristische histologische Veränderungen der Synovialmembran bei der progredient chronischen Polyarthrititis, wie deutliche Hypertrophie der Zotten, Proliferation der oberflächlichen Synovialzellen, oft mit Palisadenformation, deutliche Infiltration mit chronisch entzündlichen Zellen (Lymphozyten oder Plasmazellen überwiegend), eine Tendenz zur Bildung von lymphoiden Knötchen und Ablagerung von Fibrin an der Oberfläche oder im Interstitium.

Es wird gezeigt werden, daß diese aufgeführten histologischen Veränderungen an der Synovia keineswegs unbedingt charakteristisch für die seropositive PCP sind, sondern Merkmale unterschiedlich einzuordnender

Wertigkeit darstellen. So kommen vergrößerte und verlängerte Gelenkzotten mit lymphozytärer und plasmozytärer Infiltration auch bei Arthritiden anderer Genese vor.

Eine Fibrinexsudation an der Oberfläche der Synovialis gibt nur einen Hinweis auf einen vorangegangenen Schub und das Ausmaß der Organisation einen Anhalt für die bis zur operativen Entfernung andauernde Zeitspanne.

In welchem Verhältnis die von der ARA aufgeführten histologischen Veränderungen in der Synovialis von Patienten mit seropositiver PCP gegenüber derjenigen von Patienten mit seronegativen Gelenkerkrankungen vorkommen, sollen folgende Gegenüberstellungen zeigen.

Fibrin: Die Vorgänge am Gelenk beginnen bei der PCP mit einer Fibrinexsudation, der zwangsläufig zelluläre Resorption und Entwicklung eines Granulationsgewebes folgen (FASSBENDER 1967, 13).

Die Fibrinauflagerungen bei den untersuchten Fällen waren quantitativ unterschiedlich, auch im Ausmaß der Organisation und Resorption. Nachweisbar war Fibrin in der Gruppe 1 (+) in 51 von 66 und in der Gruppe 2 (-) in 40 von 60 Fällen (Tabelle 5); das bedeutet, daß bezüglich des Kriteriums "Fibrinauflagerung" kein statistisch gesicherter Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht ($P > 5\%$).

Tabelle 5: Fibrinauflagerungen

	ja	nein	
Gruppe 1 (+)	47,67 0,23	18,33 0,61	66
Gruppe 2 (-)	43,33 0,26	16,67 0,67	60
	91	35	126

$$\chi^2 = 1,77$$

$$P > 5 \%$$

Synovialzotten: Synovialzotten kommen in jedem Gelenk vor. Meistens befinden sie sich fransenartig am Rande des Gelenkknorpels oder als Büschel in der Mitte der Gelenkkapsel gegenüber der Berührungsfläche beider Gelenkenden. Im gesunden Gelenk sind die Zotten schmal und zart. Sie können mit bloßem Auge kaum erkannt werden. Durch Traumata, akute Infektionen (Gonorrhoe, Syphilis) (NICOLS und RICHARDSON 1909, 35) sowie bei der progredient chronischen Polyarthrititis kommt es zu einer Proliferation der Synovialmembran und einer beträchtlichen Hypertrophie der Synovialzotten (KULKA 1959, 23), so daß die Zotten ohne weiteres mit bloßem Auge zu sehen sind. Bei der serologisch positiven PCP war die Zahl unveränderter, schmaler und zarter Zotten wesentlich geringer als bei der Gruppe 2 (-) (Tabelle 6). Hinsichtlich des Zottenaspektes zart/plump besteht zwischen den beiden Gruppen ein statistisch gesicherter Unterschied ($P < 1 \%$).

Tabelle 6: Zottenaspekt

	zart	plump	
Gruppe 1 (+)	14,67 ⁴ 7,76	51,33 ⁶² 2,22	66
Gruppe 2 (-)	13,33 ²⁴ 8,54	46,67 ³⁶ 2,44	60
	28	98	126

$$\chi^2 = 20,96$$

$$P < 1 \%$$

Mesothel: Das Mesothel bildet die Grenzschicht zwischen dem Stratum synoviale und der Gelenkhöhle. Das Mesothel besteht normalerweise aus einer ununterbrochenen Lage von abgeflachten oder polygonalen Zellen, die manchmal nur einschichtig, manchmal zwei-, drei- oder mehrschichtig sein kann. Diese Zellen sind nach NICOLS und RICHARDSON (1909, 35) undifferenzierte Bindegewebszellen, die weder einheitlich in ihrer Größe und Gestalt noch in ihrer Anfärbbarkeit sind.

BARLAND und Mitarbeiter (1964, 6) fanden bei elektronenmikroskopischen und cytochemischen Untersuchungen bei der unveränderten gesunden Synovia, daß das Mesothel von zwei Zelltypen gebildet wird; der Zelle vom A-Typ mit zahlreichen Vakuolen, einem großen Golgi-Apparat und fingerartigen Ausstülpungen (Filopodien) und der weniger häufigen Zelle vom B-Typ mit reichlichem Ergastoplasma, jedoch ohne Filopodien.

FASSBENDER (1967, 13) möchte den Begriff "Ufergewebe", der von UEHLINGER (1959, 45) beim Lupus erythematoses gebraucht wurde, für die PCP übernehmen. Er versteht darunter die Auskleidung der mesodermalen Hohlräume wie Synovialis, Perikard, Pleura, Peritoneum, Schleimbeutel und Sehnenscheiden. Das Mesothel dieser Hohlräume sei dadurch gekennzeichnet, daß zwischen Kapillarnetz und Hohlraum keine echte trennende Schicht liegt, sondern daß es sich dabei um funktionell abgewandelte Bindegewebszellen handele.

Die Synovialmembran ist somit keine Membran im physiologischen Sinn.

Daß die Mesothelzellen potentielle Phagozyten sind, zeigten häufige Beobachtungen von gespeichertem Hämosiderin nach intraartikulären Injektionen. Eine Proliferation der oberflächlichen Synovialiszellen mit teilweiser Ausbildung von Palisaden oder Bürstensäumen (Abb. 3), wie sie von der American Rheu-



Abb. 3: Ausbildung von Palisaden des Mesothels der Synovia

matism Association bei PCP verlangt werden und von KULKA (1959, 23) und BARLAND (1964, 6) beschrieben wurden, kam in der Gruppe 1 (+) wesentlich häufiger vor als in der Gruppe 2 (-). Die Tabelle 7 zeigt die Unterschiede im Einzelnen. Der Chi-Quadrat-Test zeigt bezüglich des Kriteriums "Mesothel palisadenartig verändert" statistisch gesicherte Unterschiede zwischen beiden Gruppen ($P < 1\%$).

Tabelle 7a: Mesothel palisadenartig verändert

	ja	nein	
Gruppe 1 (+)	29,33 13,19	36,67 10,55	66
Gruppe 2 (-)	26,67 14,50	33,33 11,60	60
	56	70	126

$$\chi^2 = 49,84$$

$$P < 1\%$$

Bei den Hämatoxilin-Eosin angefärbten Präparaten zeigte sich eine unterschiedliche Färbung des Mesothel bzw. des Cytoplasmas. Bei der Gruppe 1 (+) war die Eosinophilie des Cytoplasmas doppelt so häufig zu sehen wie bei der Gruppe 2 (-). Die Unterschiede bezüglich dieses Kriteriums sind statistisch gesichert ($P < 1\%$).

Tabelle 7b: Eosinophilie des Mesothels

	ja	nein	
Gruppe 1 (+)	39,81 51 3,15	26,19 15 4,78	66
Gruppe 2 (-)	36,19 25 3,46	23,81 35 5,26	60
	76	50	126

$$\chi^2 = 16,65$$

$$P < 1 \%$$

Perivaskuläre Infiltration:

Das Synovialgewebe ist reichlich vaskularisiert. Arterien und Venen sind zahlreich in der tiefen Zone des Stratum synoviale enthalten, während die submesotheliale Zone überall gut mit Kapillaren versorgt ist, die nicht immer leicht zu sehen sind, wenn sie nicht gerade durch Entzündung oder Blutfülle erweitert sind.

Die Kapillaren gelangen sehr dicht an den Mesothelbelag; dies besonders bei den Synovialzotten. Dieser histologische Aufbau erklärt auch, warum perivaskuläre Infiltrationen in Form von Lymphozyten und/oder Plasmazellen stets in der tieferen Schicht des Stratum synoviale zu finden sind.

Die perivaskuläre Lymphozyteninfiltration ist bei beiden Gruppen fast gleich häufig zu finden. Plasmazellinfiltration perivaskulärer Art kommen in der Gruppe 1 (+) häufiger vor als in der Gruppe 2 (-). Perivaskuläre Infiltration in Form von Lymphozyten und Plasmazellen sind in der Gruppe 1 (+) drei Mal so oft

zu sehen wie in der Gruppe 2 (-). Während in der Gruppe 1 (+) bei einem Fünftel der Fälle die perivaskuläre Infiltration fehlt, ist dies in Gruppe 2 (-) in der Hälfte der untersuchten Synovien der Fall.

Die Tabelle 8 zeigt die Unterschiede im Einzelnen:

	Lc.	Pz.	Lc/Pz	ø	
Gruppe 1 (+)	17,29 15 0,30	7,33 11 1,83	19,38 28 3,83	22,0 12 4,55	66
Gruppe 2 (-)	15,71 18 0,33	6,67 3 2,02	17,62 9 4,22	20 30 5,0	60
	33	14	37	42	126

$$\chi^2 = 22,08$$

$$P < 1 \%$$

Legende: Lc = perivaskuläre Lymphocyteninfiltration
Pz = perivaskuläre Plasmazellinfiltration
ø = keine perivaskuläre Infiltration

Der Chi-Quadrat-Test zeigt bei dem Kriterium "Perivaskuläre Infiltration von Lymphocyten und/oder Plasmazellen" statistisch gesicherte Unterschiede bei den beiden Gruppen ($P < 1 \%$).

Lymphocyten und Plasmazellen im Stratum synoviale:

Lymphocyten- und Plasmazellinfiltrationen sind das regelmäßige Zeichen einer chronischen Entzündung. NICOLS und RICHARDSON (1909, 35) beschrieben schon diffuse Lymphocyten- und Plasmazellinfiltrationen, sowie "Lymphocytenherde" in der Synovia bei der "proliferativen Arthritis". Weiter stellten sie fest,

daß solche Infiltrationen selten bei der "degenerativen Arthritis" und bei durch Traumata verursachten Gelenkentzündungen vorkommen.

ALLISON und GHORMLEY (1931, 2) bestätigen diese Befunde und meinen, daß die Proliferation der Synovia und das Vorhandensein von "herdförmigen Ansammlungen" von Lymphocyten ausreiche, von einer "proliferativen Arthritis" zu sprechen.

BAGGENSTOSS (1952, 5), KULKA (1959, 23) und BARLAND (1964, 6) beschrieben herdförmige und diffuse Lymphocyten- und Plasmazellinfiltrationen in der Synovia bei PCP-Patienten. Die o.a. Autoren sehen darin ein diagnostisches Kriterium der PCP.

Eigene Untersuchungen zeigen folgendes:

Das diffuse Auftreten von Lymphocyten ist bei beiden Gruppen annähernd gleich häufig zu finden. Unterschiede zeigten sich aber im Vorhandensein von Plasmazellen allein oder in Verbindung mit einer gleichgroßen Lymphocyteninfiltration zwischen der Gruppe 1 (+) und Gruppe 2 (-). Herdförmige Ansammlungen von Lymphocyten und/oder Plasmazellen sind in der Synovia der Gruppe 1 (+) häufiger zu finden als in der Synovia der serologisch negativen Gruppe 2 (-). Dabei konnte festgestellt werden, daß der Anteil von Lymphocyten und Plasmazellen unterschiedlich ist; zu einem Teil überwiegen die Lymphocyten, zum anderen die Plasmazellen und in nicht ganz der Hälfte der Fälle der Gruppe 1 (+) halten sie sich das Gleichgewicht. Frei von Lymphocyten und/oder Plasmazellen ist bei der Gruppe 2 (-) ein wesentlich größerer Prozentsatz als bei Gruppe 1 (+). Die Unterschiede im einzelnen zeigen die Tabelle 9 und 10.

Tabelle 9: Das diffuse Auftreten von Lymphocyten (Lc) und/oder Plasmazellen (Pz)

	Lc.	Pz.	Lc/Pz	Ø	
Gruppe 1 (+)	18,86 ¹⁶ 0,43	12,57 ¹⁸ 2,34	19,90 ²⁹ 4,16	14,67 ³ 9,28	66
Gruppe 2 (-)	17,14 ²⁰ 0,48	11,43 ⁶ 2,58	18,1 ⁹ 4,57	13,33 ²⁵ 10,21	60
	36	24	38	28	126

$$\chi^2 = 34,05$$

$$P < 1 \%$$

Tabelle 10: Das herdförmige Auftreten von Lymphocyten (Lc) und/oder Plasmazellen (Pz)

	Lc.	Pz.	Lc/Pz	Ø	
Gruppe 1 (+)	10,48 ¹² 0,22	9,43 ¹⁴ 2,22	14,14 ²⁴ 6,87	31,95 ¹⁶ 7,96	66
Gruppe 2 (-)	9,52 ⁸ 0,24	8,57 ⁴ 2,44	12,86 ³ 7,56	29,05 ⁴⁵ 8,76	60
	20	18	27	61	126

$$\chi^2 = 36,27$$

$$P < 1 \%$$

Der Chi-Quadrat-Test der hinsichtlich der Kriterien diffuse bzw. herdförmige Ansammlung von Lymphocyten

und/oder Plasmazellen bei beiden Gruppen durchgeführt wurde, zeigt statistisch gesicherte Unterschiede ($P < 1\%$).

Während die perivaskulären Infiltrate mehr in der tieferen Schicht des Stratum synoviale vorkommen, sind die Lymphocyten - und Plasmazellinfiltrate direkt unter dem Mesothel lokalisiert. Es ist weiterhin typisch für die herdförmigen Ansammlungen, daß sie in den Enden der erweiterten und hypertrophierten Zotten vorkommen und Reaktionszentren aufweisen können, wie sie bei Lymphknoten gefunden werden.

Das folgende Foto soll diese Morphologie verdeutlichen. Auch das später noch zu besprechende Auftreten von intramesothelial liegenden Riesenzellen ist auf diesem Foto zu sehen.

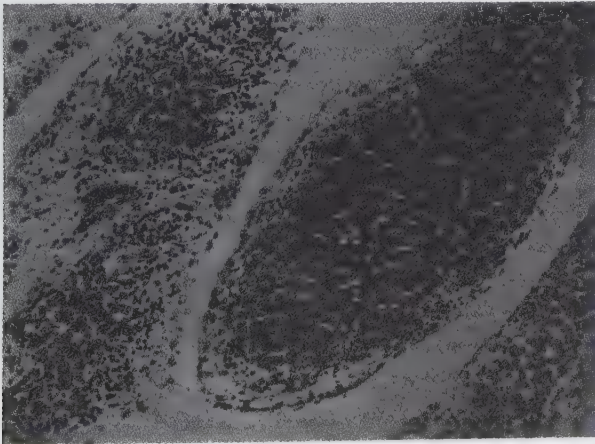


Abb. 4: Herdförmige Ansammlung von Lymphocyten und Plasmazellen, sowie intramesothelial liegende Riesenzellen

Nekrosen:

Die herdförmigen Nekrosen in der Synovia bei PCP werden häufig in der Literatur angeführt. So sprechen KULKA (1959, 23) und BARLAND (1964, 6) von Nekroseherden in der Synovia, die in ihrem histologischen Aufbau dem Rheumaknoten ähnlich sind. Auch SOKOLOFF (1961, 41) beobachtete gelegentlich Nekrosebezirke mit einer granulomartigen Struktur ("granuloma like structure"), die der eines Rheumaknotens ähnlich sei und einen hohen Grad an diagnostischer Spezifität aufweise.

Diese herförmigen Nekrosen in der Synovia ähneln den Nekrosen, die bei der PCP in Haut, Sehne, Herzmuskel und Arterienwand vorkommen (BAGGENSTOSS 1952, 5), (FASSBENDER, 1967, 13): Es findet sich eine zentrale Gewebsnekrose und ein Randwall aus zentrierten Bindegewebszellen.

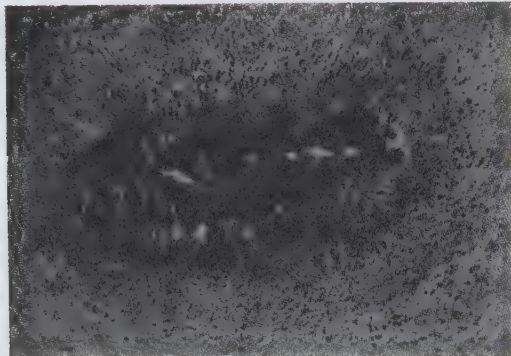


Abb. 5: Nekroseherd

Der Nekrosekern besteht beim Rheumatismus nodosus aus untergegangenen kollagenem Fasergewebe, bei der Arteriitis aus totem Gefäßrohr und am Herzen aus ab-

gestorbenen Muskelfasern. Trotz unterschiedlichen Substrates zeigt sich ein morphologisches Bild. KULKA (1959, 23) vermutet, daß eine örtliche Ischaemie mit einer akuten Vasculitis und Capillaritis mit Fibrinthromben zu den herdförmigen Nekrosen führt.

FASSBENDER (13) ist der Auffassung, daß es sich dabei um einen immunologischen Prozeß handelt und so das gleichartige Aussehen von Nekrosen verschiedenen Gewebes mit unterschiedlicher Struktur und Blutversorgung erklärbar wäre.

Bei der Durchsicht der histologischen Präparate der Synovia waren in acht Fällen der Gruppe 1 (+) und in einem Fall der Gruppe 2 (-) Nekroseherde in der Synovia feststellbar. Der eine Fall in der Gruppe 2 (-) war klinisch eine serologisch-negative atypische, chronische PCP mit histologisch gesicherten Rheumaknoten.

Tabelle 11: Nekroseherde in der Synovia

	ja	nein	
Gruppe 1 (+)	4,65 ⁸ 2,42	59,35 ⁵⁸ 0,19	66
Gruppe 2 (-)	4,35 ¹ 2,59	55,65 ⁵⁹ 0,20	60
	9	117	126

$$\chi^2 = 5,40$$

$$5 \% > P > 1 \%$$

Der Chi-Quadrat-Test ergibt in diesem Fall bezüglich der Nekrosenbildung bei beiden Gruppen statistisch auffällige Unterschiede (5 % > P > 1 %). Obwohl nicht

significant, wird in dem Auftreten dieser morphologisch typischen Nekrose (Siehe Abb. 5) ein spezifisch seropositives Merkmal der PCP gesehen.

Leukozyten, Mastzellen, Riesenzellen:

Die normale Synovia enthält nur einzelne Leukozyten und Mastzellen, während mehrkernige Riesenzellen dort nicht zu finden sind. Leukozyten und mehrkernige Riesenzellen sind aufgrund ihres charakteristischen Aussehens gut zu erkennen. Werden die histologischen Schnitte mit Toluidinblau gefärbt, lassen sich auch die Mastzellen sehr schön darstellen.

NICOLS und RICHARDSON (1909, 35) stellten schon fest, daß bei der "proliferativen Arthritis" Leukozyten zum Unterschied gegenüber Lymphozyten und Plasmazellen kaum vorkommen. Auch die eigenen Untersuchungen zeigen, daß Leukozyten sehr selten in der Synovia vermehrt zu finden sind (Tabelle 12). Der Chi-Quadrat-Test zeigt, daß statistisch auffällig wenig Leukozyteninfiltrate bei der serologisch positiven PCP auftreten ($5\% > P > 1\%$).

Tabelle 12: Leukozyteninfiltration in die Synovia
("Ja" = mehr als nur einzelne)

	ja	nein	
Gruppe 1 (+)	6,81 2,13	59,19 0,25	66
Gruppe 2 (-)	6,19 2,34	53,81 0,27	60
	13	113	126

$$\chi^2 = 4,99$$

$$5\% > P > 1\%$$

Mehrkernige Riesenzellen sind immer wieder in der Synovia zu sehen. Sie liegen dann meistens dicht unter der Oberfläche. Sie sind jedoch in ihrer Größe nicht so auffällig, daß nicht genau nach ihnen gesucht werden müßte. Wenn in der Gruppe 1 (+) in fast der Hälfte der Fälle Riesenzellen zu finden waren, so ist dabei zu berücksichtigen, daß das Vorkommen von nur einer oder zwei Riesenzellen als positives Ergebnis gewertet wurde (Tabelle 13, siehe auch Abb. 4).

Tabelle 13: Riesenzellen in der Synovia

	ja	nein	
Gruppe 1 (+)	16,24 26 5,87	49,76 40 1,92	66
Gruppe 2 (-)	14,76 5 6,46	45,24 55 2,11	60
	31	95	126

$$\chi^2 = 16,36$$

$$P < 1 \%$$

Bei der Beurteilung, ob Unterschiede in der Mastzelleninfiltration zwischen beiden Gruppen bestehen, wurden diese Fälle als positiv gewertet, die bei einer Vergrößerung von 1 : 100 mehr als fünf Mastzellen im Gesichtsfeld zeigten. Die Mastzellen waren dabei weniger im Stratum synoviale als im Stratum fibrosum der Synovia zu finden (Tabelle 14).

Tabelle 14: Mastzellen in der Synovia

	ja	nein	
Gruppe 1 (+)	36,67 ⁴⁹ 4,15	29,33 ¹⁷ 5,19	66
Gruppe 2 (-)	33,33 ²¹ 4,56	26,67 ³⁹ 5,70	60
	70	56	126

$$\chi^2 = 19,60$$

$$P < 1 \%$$

Das Auftreten von Riesenzellen und Mastzellen wurde bisher bei histologischen Untersuchungen noch nicht gewertet. Der Chi-Quadrattest zeigt jedoch, daß die Unterschiede zwischen der seropositiven Gruppe und der seronegativen statistisch gesichert sind (in Tab. 9 u. 10 $P < 1 \%$). Über die Bedeutung dieses Befundes kann jedoch noch nicht viel gesagt werden.

IV. Besprechung der Ergebnisse

Die Frage, um die es bei der vergleichenden histologischen Untersuchung an Synovektomiematerial ging, war, ob es möglich sei, aufgrund des histologischen Bildes nur eine uncharakteristische Synovitis oder aber eine Synovitis mit - bezüglich des Rheumafaktors - serologisch positiven Charakteristika bei der PCP zu diagnostizieren.

Im Jahre 1909 erwähnten NICHOLS und RICHARDSON (1909, 35) Lymphozytenherde und mehrstufigen Mesothelbelag in der Synovia der proliferativen Arthritis.

1931 zeigten ALLISON und GHORMLEY (2), daß das Synovialgewebe bei der proliferativen Arthritis histologisch ein bestimmtes Aussehen habe: "Die proliferativen Veränderungen der Synovialiszellen und herdförmige Ansammlungen von Lymphozyten sei charakteristisch und so klar zu erkennen wie das histologische Bild einer Tuberkulose". Dieses histologische Aussehen würde ausreichen, die Diagnose "proliferative Arthritis" zu stellen.

1959 bezeichneten ROPES (48) und Mitarbeiter als äußerst charakteristisches morphologisches Bild der PCP:

- die beträchtliche Hypertrophie der Zotten
- die Proliferation der oberflächlichen Synovialzellen, die oft palisadenartig angeordnet sind
- die beträchtliche Infiltration chronischer Entzündungszellen, wobei Lymphozyten oder Plasmazellen in der Überzahl sein können
- eine Neigung zur Bildung von Lymphknötchen-ähnlichen Strukturen
- Ablage von Fibrin an der Oberfläche oder im Interstitium
- herdförmige Nekrosen.

KULKA (23) meinte 1959, daß keines dieser Merkmale allein spezifisch für die PCP sei sondern, wie die American Rheumatism Association im gleichen Jahr postulierte, die Kombination von drei oder mehr Merkmalen für die Diagnose PCP von beträchtlichem Aussagewert sei. Als besonders charakteristisch bezeichnete KULKA (1959, 23) die lymphknotenähnlichen Herde.

Wie groß ist der Aussagewert der von der ARA postulierten histologischen Merkmale und gibt es morphologische Veränderungen, die für die serologisch gesicherte PCP charakteristisch sind?

Zu diesem Zweck wurde während mehrerer Jahre das Synovektomiematerial überprüft und die Zuordnung verschiedener Merkmale zu der seropositiven PCP oder den seronegativen Gelenkprozessen quantitativ bestimmt:

So waren diffuse Infiltrationen von Lymphocyten und/oder Plasmazellen bei 96 % der seropositiven Gruppe und bei 58 % der seronegativen zu sehen ($P < 1 \%$).

Herdförmige Ansammlungen von Lymphocyten und Plasmazellen, wobei die einen oder anderen überwiegen können, oder im gleichen Verhältnis vorkommen, sind zu 76 % bei der Gruppe 1 (+) gegenüber 25 % der Gruppe 2 (-) zu finden.

Die vor allem im Stratum fibrosum liegenden Mastzellen waren bei 74 % der Gruppe 1 (-) gegenüber 35 % der Gruppe 2 (-) -vermehrt- zu finden ($P < 1 \%$).

Die intra- oder submesothelial liegenden Riesenzellen fanden sich bei 40 % der seropositiven Gruppe 1 (+), gegenüber 8 % bei der seronegativen Gruppe 2 (-) ($P < 1 \%$).

Palisadenartige Mesothelproliferationen wurden in 12 % der seronegativen bzw. in 74 % der seropositiven Fälle gefunden ($P < 1 \%$).

Nekrosen wurden bei den seronegativen Fällen in 1 %, bei der seropositiven PCP in 12 % festgestellt ($P > 1 \%$).
($P < 5 \%$)

Der Nachweis von Granulozyten im histologischen Material spricht eher gegen eine PCP, es sei denn, der Synovialraum wurde durch vorgängige intraartikuläre Injektionen infiziert ($5\% > P > 1\%$).

Plasmazellinfiltration, Lymphfollikelbildung und Mastzellgehalt zeigen somit zwar eine eindeutige Bevorzugung der seropositiven Gruppe, da sie aber auch bei zahlreichen Fällen der Kontrollgruppe auftreten, besitzen diese Merkmale nur eine relativ geringe diagnostische Bedeutung.

Palisadenartige Proliferation des Mesothels und Riesenzellbildung dagegen finden sich bereits in viel stärkerem Maße in der seropositiven Gruppe als bei der Kontrollgruppe. Sie besitzen deshalb bereits einen gesteigerten diagnostischen Wert.

Nekrosen schließlich kommen praktisch nur bei seropositiven Fällen vor, was damit übereinstimmt, daß nekrotisierende Prozesse ausschließlich bei seropositiver PCP zu finden sind. Der Nachweis von Nekrosen ist für die PCP spezifisch und schließt eine andere Genese der Synovitis aus.

Betrachtet man abschließend die von der ARA aufgestellten diagnostischen Merkmale für das Vorliegen einer PCP, dann muß folgender kritischer Einwand erhoben werden:

In den Merkmalsgruppen 10 und 11 werden folgende histologischen Veränderungen aufgeführt:

- deutliche Hypertrophie der Zotten
- Proliferation der oberflächlichen Synovialzellen, oft mit Palisadenformation

- Deutliche Infiltration mit chronisch entzündlichen Zellen (Lymphozyten oder Plasmazellen überwiegend)
- Tendenz zur Bildung von lymphoiden Knötchen
- Ablagerung von Fibrin, entweder an der Oberfläche oder im Interstitium
- Charakteristische histologische Veränderungen im subcutanen Knoten mit der typischen zentralen Zone der Zellnekrose, umgeben von proliferierten Bindegewebszellen und peripherer Fibrose und vorwiegend perivaskulären, chronisch entzündlichen Zellinfiltrationen.

Nach unseren Untersuchungen kann jedoch keine dieser histologischen Veränderungen als für die PCP charakteristisch gelten. Auch das kombinierte Auftreten dieser Prozesse steigert den diagnostischen Wert nur gering. Sowohl Hypertrophie der Zotten als auch Proliferation der Mesothelzellen, lympho- und plasmazytäre Infiltrationen oder Fibrinauflagerungen kommen bei Synovitiden außerhalb der PCP ebenfalls vor.

Die Einteilung von FASSBENDER (1969, 13) dagegen in Merkmale erster, zweiter und dritter Ordnung berücksichtigt die unterschiedliche Dignität der histologischen Veränderungen, wobei lediglich die Merkmale erster Ordnung für die Existenz einer PCP beweisend sind, während diejenigen zweiter und dritter Ordnung die Diagnose nur stützen können.

Außerdem ist durch die Beurteilung der submesothelialen Fibroblastenmobilisation ein neues histologisches Kriterium hinzugekommen (FASSBENDER 1970, 13).

FASSBENDER (1970, 13) hat für die Beurteilung der

PCP folgende Kriterien aufgestellt:

1. Der Nachweis von landkartenartigen Nekrosen in der Synovialis, von einem charakteristischen Fibroblastenwall umgeben, ist in seiner Aussage absolut zuverlässig und wird als Merkmal erster Ordnung bezeichnet, d.h., die Nekrosen sind typisch und spezifisch für die seropositive PCP.
2. Die Proliferation des Mesothels und der submesothelialen Fibroblasten sind wegen ihrer engen Korrelation mit der seropositiven PCP Merkmale zweiter Ordnung, d.h., sie sind weitgehend charakteristisch, aber nicht absolut zuverlässig für die seropositive PCP.
3. Vergrößerte und verlängerte Gelenkzotten mit einer starken lympho- und plasmazytären Infiltration und Follikelbildung zeigen zwar eine deutliche Bevorzugung der PCP, können aber lediglich als Merkmale dritter Ordnung eingestuft werden, d.h., es ist möglich, daß eine seropositive PCP vorliegt.

Der Punkt 10 in der diagnostischen Tabelle der ARA bedarf also unbedingt einer Revision.

Die folgende Synopsis gibt einen Überblick über die Befunde der vergleichenden histologischen Untersuchung der Synovia nach Synovektomie:

S Y N O P S I S

Kriterium	Gruppe 1(+)66		Gruppe 2(-)60		P
Geschlechtsverteilung	w:m = 53:13		w:m = 42:18		>5%
BSG 1.Stundenwert	30	31 (45 %)	3	(5 %)	<1%
2.Stundenwert	30	45 (70 %)	9	(15 %)	<1%
Dauer des Leidens 0- 5 J.	18	(27 %)	31	(50 %)	} <1%
5-10 J.	14	(21 %)	15	(25 %)	
10 J.	34	(51 %)	14	(24 %)	
Fibrinauflagerungen	51	(77 %)	40	(66 %)	>5%
Zotten plump/vergrößert	62	(96 %)	36	(60 %)	<1%
Mesothel palisadenartig	49	(74 %)	7	(12 %)	<1%
Perivaskulär Lymphocyt.	15	(23 %)	18	(30 %)	} <1%
Plasmazel.	11	(17 %)	3	(5 %)	
Ly. + Pl.	28	(42 %)	9	(15 %)	
Lymphoc.diff.i.Str.Syn.	16	(24 %)	30	(33 %)	} <1%
Plasmaz. " " "	18	(27 %)	6	(10 %)	
Lymphoc.u.Plasmaz. "	29	(45 %)	9	(15 %)	
Keine Lc. od. Pz. "	3	(4 %)	25	(41 %)	
Lymphoc.herdf.i.Str.syn.	12	(18 %)	5	(13 %)	} <1%
Plasmaz. " " "	14	(22 %)	4	(7 %)	
Lymphoc. u. Plasmaz."	24	(32 %)	3	(5 %)	
Keine Lc. od. Pz. "	16	(24 %)	45	(75 %)	
Nekroseherde i.d.Synovia	8	(12 %)	1	(2 %)	5%>P>1%
Leukocyteninfiltrate	3	(4 %)	10	(17 %)	5%>P>1%
Riesenzellen	26	(40 %)	5	(8 %)	<1%
Mastzellen i.Str.fibr.	49	(74 %)	21	(35 %)	<1%
Eosinophilie	51	(77 %)	25	(42 %)	<1%

V. Diskussion

1. F i b r i n

Fibrin war bei beiden Gruppen sehr häufig nachweisbar. Normalerweise enthält die Synovia kein Fibrinogen, wenn sich nicht die Permeabilität der angrenzenden Gefäße durch Entzündung oder Trauma verändert hat. Nach solchen Ereignissen sind Fibrinflocken vorhanden, die aber wegen des Plasminogen-Plasmin-Mechanismus nicht lange überleben.

Das Plasminogen baut normalerweise das Fibrin ab, kann jedoch bei erhöhter Aktivität die Knorpelmatrix angreifen und Chondroitinsulfat freisetzen.

CHRISMAN und Mitarbeiter (1958, 10) berichteten von erhöhten Chondroitinsulfat-Konzentrationen in der Synovialflüssigkeit bei der degenerativen Arthritis und niedrigen Konzentrationen bei der PCP.

CHRISMAN stellte weiterhin fest, daß intraartikuläre Cortisongaben die Chondroitinsulfat-Konzentration noch mehr erniedrigten und Cortison einen inhibitorischen Effekt auf die Plasminaktivität haben soll.

2. Z o t t e n a s p e k t

Vergrößerte und plumpe Synovialzotten waren in der Gruppe 1 (+) fast in allen Fällen vorhanden, während in der Gruppe 2 (-) sie nur in etwas mehr als der Hälfte der Fälle anzutreffen waren.

Einmal ist in der Gruppe 1 (+) die Krankheitsdauer (Tabelle 4) bei der Hälfte der Fälle 10 Jahre und mehr und zum anderen sind die vergrößerten Synovialzotten bei der Gruppe 1 (+) wesentlich häufiger Sitz diffuser und herdförmiger Ansammlungen von Lymphozyten und/oder Plasmazellen.

3. Proliferation des Mesothels

Die Synovialmembran bei der PCP zeigt im Allgemeinen das charakteristische Bild mit multiplen Zotten und proliferierten Mesothelzellen. Bei der Untersuchung wurde nur die palisadenartige Proliferation des Mesothels zum Vergleich bei der Gruppen herangezogen. Hierbei zeigt sich ein sehr beträchtlicher Unterschied zwischen der Gruppe 1 (+) - hier waren Palisaden in 49 von 66 Fällen zu sehen - gegenüber 7 von 60 Fällen der Gruppe 2 (-).

Die palisadenartige Proliferation ist ein auffälliger lichtmikroskopischer Aspekt der seropositiven PCP. Die elektronenmikroskopischen Veränderungen beschrieben BARLAND und Mitarbeiter (1964, 6). Sie zeigten, daß das Mesothel normalerweise aus zwei Zelltypen besteht:

1. die häufiger vorkommende Zelle vom A-Typ, die zahlreiche Vakuolen enthält einschließlich pinocytotischer Vakuolen und einem großen Golgi-Apparat. Diese Zellen haben weiterhin fingerartige Ausstülpungen - Filopodien;
2. die weniger häufige B-Zelle, die reichlich Ergostoplasma und einen weniger ausgeprägten Golgi-Apparat besitzt und keine Filopodien hat.

Diese synoviale Deckzellschicht reicht normalerweise ein bis drei Zellen in die Tiefe. Bei der PCP würden die Mesothelzellen dichter zusammenliegen und eine zwei- bis sechsschichtige Zellage bilden. Die Lysosomen seien zahlreicher und größer als in den anderen beiden Gruppen. Vor allem zeigten die elektronenmikroskopischen Untersuchungen bedeutende Veränderung der A-Zelle bei der PCP gegenüber dem normalen Aussehen: Es waren weniger Filopodien vorhanden; der Golgi-Apparat war kleiner und zeigte veränderte Mitochondrien. Viele Zellen enthielten eine große Zahl cytoplasmatischer Granula, wie sie bei der normalen A-Zelle nicht vorkommen. Diese Granula haben eine hohe Aktivität der sauren Phosphatase und werden von BARLAND (1964, 6) als "residual bodies" bezeichnet. Seiner Meinung nach bestünde die Möglichkeit, daß diese "residual bodies" im Typ A der Synovialzelle Abbauprodukte von phagozytierten Substanzen darstellten. Die doppelt so häufig vorkommende Eosinophilie bei der Gruppe 1 (+) gegenüber der Gruppe 2 (-) könnte ihre Ursache in den Veränderungen der A-Zelle haben.

4. L y m p h o z y t e n u n d P l a s m a z e l l e n

Die Veränderungen in der synovialen Deckschicht und das zahlreiche Auftreten von Lymphozyten und Plasmazellen - einzeln oder in herdförmigen Ansammlungen - wurde bisher stets als charakteristisch für die PCP angesehen.

MELLORS und Mitarbeiter (1961, 30) untersuchten bei Patienten, bei denen der Rheumafaktor im Serum vorhanden war, mit Hilfe der Immunfluoreszenz

die Synovialmembran, Lymphozyten und Plasmazellen. Sie konnten den Rheumafaktor auf diese Art in Zellen der synovialen Deckschicht, in Lymphozyten und Plasmazellen nachweisen.

Mc CORMICK (1963, 11) untersuchte achtzehn Synovien von sechzehn seropositiven und zwei seronegativen Patienten nach Synovektomie mit Hilfe der Immunfluoreszenz im Hinblick auf den Rheumafaktoraktivität in reifen und unreifen Plasmazellen, gelegentlich im perivaskulären Bindegewebe.

In dem Gewebe, das eine äußerst floride rheumatische Synovitis mit gut ausgebildeten Follikeln zeigte, waren große zelluläre Ansammlungen von Rheumafaktoraktivität nachzuweisen.

Diese Befunde von MELLORS und Mc CORMICK würden eine Erklärung dafür geben, daß in der Gruppe 1 (+) Lymphozyten und Plasmazellen wesentlich häufiger zu sehen waren als in der Gruppe 2 (-). Auch würden sie die Aussage FASSBENDERS (13) untermauern, daß die Synovektomie bei den seropositiven PCP-Kranken die Entfernung immunologisch aktiven Gewebes bedeutet.

5. N e k r o s e n

Nekrosen wurden in sechs Fällen der Gruppe 1 (+) und in einem Fall der Gruppe 2 (-) gefunden. Dieser eine Fall zeigte jedoch histologisch alle seropositiven Charakteristika, so daß eine erneute Bestimmung des Rheumafaktors sehr wahrscheinlich positiv ausfallen würde.

Die Nekrosen in der Synovia zeigten alle das gleiche Aussehen mit umschriebenen nekrotischem Herd, der von einer palisadenartigen Fibroblastenwucherung umgeben ist, die auf die Nekrose hin zentriert ist.

KULKA (1959, 23.) meint, daß herdförmige Ischaemie zu akuter Vasculitis und Capillaritis mit Fibrinthrombose führt.

FASSBENDER (1969, 13) sieht die Nekrosen bei der seropositiven PCP die auch nur hier vorkommen, nicht nur als charakteristisch an, sondern als spezifisch.

Die Nekrosen zeigten eine gleichartige Struktur an Haut, Sehne, Herzmuskel, Arterienwand und in der Synovia bei der PCP. Spezifisch deshalb, weil bei ungleichem Substrat ein gleichartiges Aussehen der nekrotischen Herde zu erkennen ist und damit nicht die örtliche Entzündung, sondern immunologische Ursachen zu erwägen sind.

6. R i e s e n z e l l e n

Einzelne Riesenzellen wurden in der Gruppe 1 (+) viermal häufiger gefunden als in der Gruppe 2 (-). Nach der Einteilung von LETTERER (1959, 27) möchte ich diese Riesenzellen zu einer Abart der Fremdkörperriesenzellen zählen - der Resorptionsriesenzelle. Nach LETTERER (1959, 27) entwickelt sie sich, wenn körpereigenes Material vermehrt, oder unter erschwerten Bedingungen aufgesaugt wird. Sie tritt bei der Resorption von verflüssigtem oder nekrotischem Gewebe auf, bei Aufsau-

gung von Knochen und um abgelagerte amyloide oder paramyloide Eiweißmassen.

In chronisch entzündlichen Vorgängen kommt es auch ohne Fremdkörper als Ausdruck bestimmter Resorptionsleistung nicht selten zur Ausbildung von Riesenzellen.

Die Riesenzellen im Synovektomiematerial waren stets in oder direkt unter der synovialen Deckschicht zu sehen. Daß diese Riesenzellen in diesen Fällen Ausdruck einer Resorptionsleistung sein könnten, liegt nahe, da die "residual bodies" in der A-Zelle bei der PCP nach BARLAND (1964, 6) Nebenprodukte von phagozytierten Substanzen darstellen.

7. M a s t z e l l e n

Die Mastzelle ist mit wechselnder Häufigkeit Bestandteil des Bindegewebes. Ihre basophilen Granula sind metachromatisch, erscheinen besonders bei Toluidinblaufärbung hellrot-violett gegenüber dem blauangefärbten Kern der Zelle. Die Mastzelle ist amöboid beweglich und phagozytiert. In den Granula befinden sich Heparin und Histamin. In der Gruppe 1 (+) waren die Mastzellen in zwei Drittel der Fälle vermehrt gegenüber einem Drittel bei der Gruppe 2 (-). Sie waren stets im Stratum synoviale zu finden. Ob und welche Bedeutung das vermehrte Auftreten von Mastzellen in der Synovia bei PCP hat, ist noch ungeklärt.

VI. Zusammenfassung

Bei 126 Patienten wurde die Synovia nach totaler bzw. subtotaler Synovektomie vergleichend untersucht, unter Berücksichtigung bestimmter morphologischer Merkmale.

Bei 66 Patienten war der Rheumafaktor nachweisbar; sie bildeten die Gruppe 1 (+) und die klinische Diagnose lautete in allen Fällen Progredient chronische Polyarthrit; die anderen wurden in der Gruppe 2 (-) zusammengefaßt:

I. Klinische Angaben:

1. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 (+) und Gruppe 2 (-) hinsichtlich der Geschlechtsverteilung besteht nicht ($P > 5 \%$).
2. Erststundenwerte über 30 mmHg finden sich bei 45 % der Gruppe 1 (+) gegenüber 5 % bei der Gruppe 2 (-) ($P < 1 \%$). Zweitstundenwerte der BSG über 30 mmHg finden sich bei 70 % der Gruppe 1 (+) gegenüber 15 % der Gruppe 2 (-) ($P < 1 \%$).
3. Bei 27 % der Patienten der Gruppe 1 (+) war die Krankheitsdauer bis zum Zeitpunkt der Synovektomie unter 5 Jahre; bei der Gruppe 2 (-) waren es 50 %. Annähernd umgekehrt ist das Verhältnis bei der Krankheitsdauer von 10 und mehr Jahren; 51 % der Patienten der Gruppe 1 (+) und 24 % der Patienten der Gruppe 2 (-) ($P < 1 \%$).

II. Das morphologische Ergebnis zeigt folgendes Bild:

1. Fibrinauflagerungen fanden sich in Gruppe 1(+)

- in 77 %, bei der Gruppe 2 (-) in 66 % ($P > 5$ %).
2. Plumpe vergrößerte Zotten waren bei Gruppe 1 (+) in 96 %, bei der Gruppe 2 (-) in 60 % der Fälle zu sehen ($P < 1$ %),
 3. Palisadenartige Veränderungen des Mesothels fanden sich bei 74 % der Gruppe 1 (+) und 12 % der Gruppe 2 (-) ($P < 1$ %).
 4. Perivaskuläre Infiltration in Form von Lymphocyten und Plasmazellen wurde bei Gruppe 1 (+) in 42 %, bei Gruppe 2 (-) in 15 % der Fälle beobachtet ($P < 1$ %).
 5. Lymphocyten und Plasmazellen im gleichen Verhältnis, oder die einen oder anderen überwiegend traten diffus zu 96 % bei der Gruppe 1 (+) und zu 59 % bei der Gruppe 2 (-) auf ($P < 1$ %).
 6. Herdförmige Ansammlungen von Lymphocyten und Plasmazellen im gleichen Verhältnis oder die einen oder die anderen überwiegend waren in 72 % der Gruppe 1 (+) und in 25 % der Gruppe 2 (-) zu sehen ($P < 1$ %).
 7. Nekroseherde fanden sich in der Synovia bei der Gruppe 1 (+) in 12 % der Fälle, bei der Gruppe 2 (-) in 2 % ($5 \% > P > 1$ %).
 8. Leukocyteninfiltrate waren selten; bei der Gruppe 1 (+) in 4 %, bei der Gruppe 2 (-) in 17 % der Fälle ($5 \% > P > 1$ %).
 9. Mehrkernige Riesenzellen, die enge Beziehung zum Mesothel zeigten, waren bei Gruppe 1 (+) zu 40 %, bei der Gruppe 2 (-) zu 8 % zu beobachten ($P < 1$ %).
 10. Im Stratum fibrosum wurden in 74 % der Fälle von Gruppe 1 (+) Mastzellen gesehen; bei der Gruppe 2 (-) waren es 35 % ($P < 1$ %).
 11. Eosinophilie des Cytoplasmas zeigte sich bei

77 % der Gruppe 1 (+) und 42 % der Gruppe 2 (-) ($P < 1\%$).

12. Es wurden abschließend Vorschläge gemacht, diese morphologischen Befunde in Merkmale erster, zweiter und dritter Ordnung zu gliedern;
die Merkmale erster Ordnung machen eine absolut zuverlässige Aussage über das Vorhandensein einer PCP, Merkmale zweiter Ordnung sind Veränderungen, die weitgehend charakteristisch für das Bild der chronischen Polyarthrit sind, während die Merkmale dritter Ordnung lediglich eine deutliche Bevorzugung der seropositiven PCP erkennen lassen.

VII. Literaturverzeichnis

1. AIDEM, A.P.,
L.D. BAKER Synovectomy of the Knee
Joint in Rheumatoid Arthritis
J.Amer.med.Ass. 187 (1964) 4
2. ALLISON, N.R.,
K. GHORMLY Diagnosis in Joint Disease
London 1931
Zit.
in DUMONDED.C.L.E.GLYNN
The Production of Arthritis
in Rabbits by an immuno-
logical Reaction to Fibrin
Brit.J.Exper. Pat. 43 (1962)
373
3. AMERICAN RHEUMATISM
ASSOCIATION Diagnostic Criteria for
Rheumatoid Arthritis Ann.
Rheum-Dis.
18 (1959) 49
4. ASTRUP, B. Zit. bei Lack, C.H:Chondrolysis
in Arthritis J. Bone Jt.Surg
413/384/19
5. BAGGENSTOSS, A.H.,
W.H. BICKEL,
L.E. WARD Rheumatoid Granulomatous
Noduls as Destruktiv Lesions
of Vertebra
J. Bone Jt. Surg. 34 A (1952)
601
6. BARLAND, P.,
A.B. NOVIKOFF,
D. HAMERMAN Fine Structur and Cytochemis-
try of rheumatoid synovial-
membrane, with special Re-
ference to Lysosomes

Americ. J. of Pathol. 44/2
(1964) 853

7. BARNES, C.G.,
R.M. MASON Synovektomie of the Knee
Joint in Rheumatoid Arthritis
Ann.of Phys.med. 3 (1967) 83
8. BENNET, W.A. Histopathological Alternations
of Adrenal and Pituitary Glands
in Patients Treated with
Cortison
J. Bone Jt.Surg. 36 (1954) 867
9. CHLUD, K. Badenweiler Symposion 1966
Ref. Ärztliche Praxis 18
(1966) 3257
10. CHRISMAN, O.D.,
C.O. BECHTOL,
R.R. COELHO, R. BENNAN Sulphur Metabolism in
Cartilage
J.Bone Jt.Surg. 40 (1958) 457
11. Mc. CORMICK An Immufluorescence Study
of Rheumatoid Factor
Ann.rheum.Dis. 22 (1963) 1
12. CZIPOTT, Z. Hydrocortisonwirkung auf die
Resorption aus dem Kniegelenk
unter normalen u. path. Ver-
hältnissen
Bruns Beitr.Klin.Chir. 197
(1958) 347
- CZIPOTT, Z. Die Wirkung der Synovektomie
auf die Resorption aus dem
Kniegelenk

- Bruns Beitr.Klin.Chir. 206
(1963) 236
13. FASSBENDER, H.G. Spezifische und unspezifische
Strukturen entzündlich-rheuma-
tischer Erkrankungen
Zeitschrift für Rheumafor-
schung 1/2 (1969) 60
- FASSBENDER, H.G. Morphologische Befunde an der
Synovialis von PCP-Kranken
Therapiewoche 20/17 (1970) 720
- FASSBENDER, H.G. Die Bedeutung visceraler Pro-
zesse für Pathogenese und No-
sologie der primären chroni-
schen Polyarthrititis
Frankfurt Z.Path. 76 (1967)
243
- FASSBENDER, H.G. Fortschritte in Pathogenese,
Klassifizierung und Patholo-
gie rheumatischer Erkrankungen
Ärztliche Fortbildung 1 (1967)
2
- FASSBENDER, H.G. Vortrag auf dem 3. Badenweiler
Symposion Referat Ärztliche
Praxis 18 (1966) 3257
14. FORESTIER, L. ABC des Rheumatismus
BYK-Gulden-Lomberg, Konstanz
1963
15. FRANCON, F. zit. in G.A.W. Krueger:

- Schnelle und zuverlässige
Schmerzbehebung während der
Behandlung rheumatischer Er-
krankungen
Med.Welt 1 (1970) 149
16. GARRE, C. Die Behandlung der Knochen
und Gelenktuberkulose
Verh.Dtsch.Chir. 42. Kongress
1929
17. GLYN, J.H. Cortison Therapy
Heinemann, London 1957
18. De GRAAF, R., V.LAINE, in KEELGREN, J.H.,
J.C.LAWRENCE M.R. JEFFREY, J. BALL:
The Epidemiology of Chronic
Rheumatism
Blackwell, Oxford 1963
19. GSCHWEND, N. Vortrag auf dem 3. Baden-
weiler Symposion
Referat in "Ärztliche Praxis"
18 (1966) 3257
- GSCHWEND, N. Die operative Behandlung der
Progressiv chronischen Poly-
arthritis
Georg Thieme-Verlag Stuttgart
(1968)
20. HORNSTEIN, E. Leitsymptom Hautveränderung
Ärztliche Praxis 77 (1969)
4008

21. JESSERER, H. Vortrag auf dem 3. Badenweier
Symposium 1966
Referat in Ärztliche Praxis
18 (1966) 3257
22. KEY, J.A. Reformation of Synovial
Membrane in Knees of Rabbits
after Synovectomy
J.Bone Jt. Surg 7 (1925) 793
23. KULKA, J.P. The Pathogenesis of Rheuma-
toid Arthritis
J.chron.Diss. 10 (1959) 388
24. KUNKEL, H.G. Rheumatoid Arthritis
Ann.Rev.Med. 15 (1964) 37
25. KUSCHINSKY, G.,
H. LÜLLMANN Kurzes Lehrbuch der Pharma-
kologie (1967)
26. LACK, C.H. Chondrolysis in Arthritis
J. Bone Jt. Surg 413/384/19
27. LETTERER, E. Allgemeine Pathologie
Georg Thieme Verlag Stuttgart
1959
28. MALDYK, H ,
H.CHWALINSKA-SADOWSKA Die Ergebnisse der Endoxan-
therapie bei der Arthropathia
psoriatica und rheumatoider
Arthritis
Med.Welt 6 (1970) 236
29. MATIS, P. Symposium über neue Aspekte
der Trasylol-Therapie

- in München Oktober 1969
Med. Welt 52 (1969) 2812
30. MELLORS, R.,
C. HEIMER,
L. KORNGOLD
Rheumafaktor and the Patho-
genesis of Rheumatoid Arthri-
tis
J. Exper.Med. 113 (1961) 475
31. MIKKELSON, W.M.,
H.J. DODGE, J.F. DUFF,
E.H. EPSTEIN,
J.A. NAPIER
in KELLGREN, J.H.,
M.R. JEFFREY, J. BALL:
The Epidemiology of Chronic
Rheumatismus
Blackwell, Oxford 1963
32. MOHING, W.
Synovektomie und Arthropla-
stik bei PCP
Dtsch.Med.Wschr.92 (1967) 863
- MOHING, W.
Moderne operative Behandlung
der chronischen Polyarthri-
tis rheumatica
Landarzt 2 (1969) 66
- MOHING, W.
Synovektomie als Präventiv-
eingriff bei PCP
Med.Tribune 16 a (1970) 28
33. MERCK, SHARP u. DOHME
Werbung für Amuno (Indocin)
in den USA und in Deutsch-
land
Chir. Praxis 2 (1969) 19/64
34. MÜLLER, W.
Zur Frage der operativen Be-
handlung der Arthritis de-
formans und des chronischen

- Gelenkrheumatismus
Langenbecks Arch.Klin.Chir.
47/ (1894) 1
35. NICHOLS, E.H., Arthritis deformans
 F.L. RICHARDSON J.med.Res. 21 (1909) 149
36. OGLEBY, R.B. Cataracts in Patients with
 Rheumatic Diseases
 Treated with Cortison
Arch.Ophtal. 66 (1961) 625
37. OTT, V.R. Zur Klinik, Differential-
 diagnose und Therapie chro-
 nisch-entzündlicher rheuma-
 tischer Erkrankungen
Die ärztliche Fortbildung 16
(1967) 11
38. PAYR, E. Gelenksteifen und Gelenk-
 plastik
 Springer, Berlin 1934
- PAYR, E. Der heutige Stand der Ge-
 lenkchirurgie
 Langenbecks Arch.Klin.Chir.
 148 (1927) 404
39. PROHASKA, Vortrag auf dem 3. Badenwei-
 K, CHLUD ler Symposion 1966
 Referat in Ärztlicher Praxis
 18 (1966) 3257
40. SCHOEN, R. Die nosologische Stellung
 W. TISCHENDORF der PCP

- Dtsch.med.J. 10 (1959) 373
41. SOKOLOFF, L. Biopsy in Rheumatic Diseases
Med.Chlin.North Amerc. 45
(1961) 1171
42. STEVANS, J. Synovektomy in Rheumatoid
G.A.WHITEFIELD Arthritis
Ann.Rheum.Dis. 25, (1966) 214
43. STRAUB, L.R. The Etiology of Finger
Deformitis in the Hand
Affected by Rheumatoid Ar-
thritis
Bull.Hosp.Joint.Diss. 21
(1960) 322
44. SWETT, P.P. Synovectomy in Chronic
Infectious Arthritis
J.Bone Surg. 5 (1923) 110
45. UEHLINGER, E. Die Kollagenkrankheiten der
Lunge
Bibl.tuberc. (Basel) 14
(1959) 144
46. VOLKMANN, R. Sammlung klinischer Vorträge
Leipzig 1870
- VOLKMANN, R. zit. nach C.G.BARNES und
R.M. MASON:
Synovektomy of the Knee Joint
in Rheumatoid Arthritis
Ann.Phys.Medic. 3 (1967) 83

47. WILKINSON, H.C.,
G. LOWRIE
Synovektomy in Rheumatoid
Arthritis
J. Bone Jt. Surg. 47-B (1965)
482
48. ROPES, R.
zit. in: BARLAND, P.,
A.B. NOVIKOFF, D. HAMERMAN
Fine Structure and Cytochemis-
try of rheumatoid synovial-
membrane, with special Re-
ference to Lysosomes

Zum Schluß der Arbeit ist es mir eine angenehme Pflicht, Herrn Prof. Dr. Fassbender für die Überlassung des Themas, die Übernahme des Referates, sowie für die Überlassung allen Materials, das für die Abfassung der vorliegenden Arbeit benötigt wurde, herzlich zu danken.

Herrn Prof. Koller danke ich für die Übernahme des Koreferates.

Herrn Dr. Fassl möchte ich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung danken.

Lebenslauf

Am 22. 10. 1941 wurde ich, Rolf Hans Singer, in Gera in Thüringen geboren.

Die Grundschule besuchte ich von 1948 - 1956.

1956/57 war ich dann auf der Oberschule in Lobenstein/Thür. 1957 flüchtete die ganze Familie in die Bundesrepublik Deutschland. In Ulm ging ich dann weiter auf das Gymnasium und bekam im März 1962 das Zeugnis der Reife.

Von 1962 - 1964 leistete ich meinen Wehrdienst ab und begann anschließend das Studium der Zahnmedizin und Medizin in Mainz.

Im Juni 1969 erhielt ich die zahnärztliche Approbation. Seit dieser Zeit arbeite ich in der zahnärztlich-chirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Mainz.

